

**ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫХ
МАКРОФАГОВ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЦИСПЛАТИНА**

И.В. Ларионова^{1,2}, Т. Лиу³, В.Б. Рябов³

Научные руководители: профессор, д.б.н. Ю.Г. Кжышкова,
член-корр. РАН, профессор, д.б.н. Н.В. Чердынцева

¹Национальный исследовательский Томский государственный университет,
Россия, г. Томск, пр. Ленина, 36, 634050

²НИИ онкологии Томского НИМЦ, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, 634009

³Институт трансфузионной медицины и иммунологии, Медицинский факультет Маннгейма,
Университет Гейдельберга, Германия, Маннгейм, Теодор-Куцер-Уфер, 1-3, 68167

E-mail: mitrof@mail.ru

**CHANGE IN THE EXPRESSION OF RECEPTORS OF TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES
UNDER THE CISPLATIN TREATMENT**

I.V. Larionova^{1,2}, T. Liu³, V.B. Riabov³

Scientific supervisor: Prof., Dr. J. Kzhyshkowska, Prof., Dr. N.V. Cherdyntseva.

¹Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, Tomsk State University,
Russia, Tomsk, Lenin av., 36, 634050

²Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
Russia, Tomsk, Per. Kooperativny, 5, 634050

³Institute of Transfusion Medicine and Immunology, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg,
Germany, Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer, 1-3, 68167

E-mail: mitrof@mail.ru

Abstract. *In the present study, the analysis of the effect of cisplatin on the expression of the receptors, responsible for the internalization of components of tumor microenvironment, was carried out on the model tumor-associated macrophages (TAM). We performed PCR quantitative analysis of the expression of CD206, CD163, LYVE1, stabilin-1 - the main scavenger receptors expressed on the TAM, and the analysis of the surface expression by confocal microscopy allowed to establish the differences in the effect of cisplatin on model TAM of breast adenocarcinoma and human colorectal carcinoma. It was found that cisplatin has suppressing effect on the scavenging potential of macrophages, except the increasing of the potential for endocytosis of hyaluronic acid in model macrophages of breast tumor, but not of colorectal cancer.*

Введение. Использование химиотерапевтических агентов является наиболее эффективным подходом для лечения основных онкологических нозологий [1]. Для усиления эффективности действия химиотерапевтических препаратов, выявления новых механизмов отсутствия ответа на химиотерапию и механизмов, усиливающих данный эффект, а также для разработки персонифицированных схем терапии необходимо выявление фенотипических и функциональных особенностей опухолеассоциированных макрофагов (ОАМ) в условиях терапии [2, 3].

В данной работе изучено влияние химиотерапевтического препарата цисплатина на макрофагальные рецепторы, отвечающие за интернализацию компонентов опухолевого микроокружения (компонентов внеклеточного матрикса, факторов роста, апоптотических клеток) без индукции воспаления в ОАМ: CD206 (маннозный рецептор макрофагов/маркер M2 макрофагов), CD163 (скавенджер-рецептор макрофагов/маркер M2 макрофагов), LYVE1 (рецептор, отвечающий за эндоцитоз гиалуроновой кислоты) и стабиллин-1 (скавенджер-рецептор M2-макрофагов).

Материалы и методы. В качестве модельной системы для ОАМ была использована система стимуляции первичных моноцитов человека супернатантами опухолевых клеток MCF-7 (аденокарцинома молочной железы) и Colo206F (карцинома кишечника человека). Цисплатин в концентрации 20 μ M был добавлен в культуру макрофагов после 6 дней культивирования на 3 суток. Экспрессия генов была проанализирована при помощи ПЦР в режиме реального времени на 12 донорах. Для конфокальной микроскопии моноциты от 3 доноров были культивированы в системе ОАМ. На 9 день культивирования были приготовлены препараты цитоспинов. Для иммуофлюоресцентной окраски использовали комбинации антител CD68/CD206, CD68/CD163, CD68/LYVE1 и CD68/стабиллин-1.

Результаты. При помощи ПЦР в режиме реального времени было продемонстрировано подавляющее действие цисплатина на генную экспрессию скавенджер-рецепторов CD163, CD206 (рис. 1). Однако, цисплатин не оказывал существенного влияния на экспрессию LYVE1 и стабиллина-1.

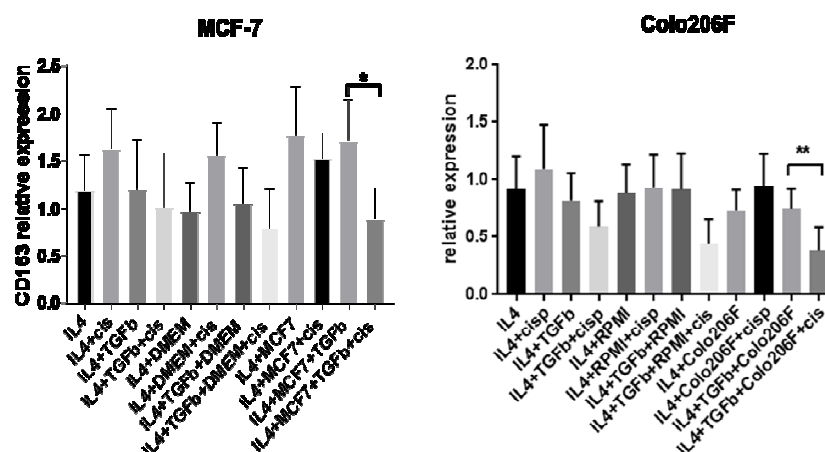


Рис. 1. Анализ экспрессии CD163 в макрофагах, стимулированных супернатантами опухолевых клеток MCF-7 и Colo206F после добавления цисплатина, при помощи ПЦР в режиме реального времени

Методом конфокальной микроскопии было установлено, что экспрессия CD206 и стабиллина-1 снижается при добавлении цисплатина в присутствии как супернатантов от MCF-7, так и от Colo206F. В присутствии цисплатина также наблюдалась тенденция снижения экспрессии CD163 (рис. 2). Экспрессия LYVE1 незначительно повышалась при добавлении цисплатина в образцы с супернатантами от MCF-7, и не наблюдалось значительных различий в экспрессии LYVE1 в образцах Colo206F.

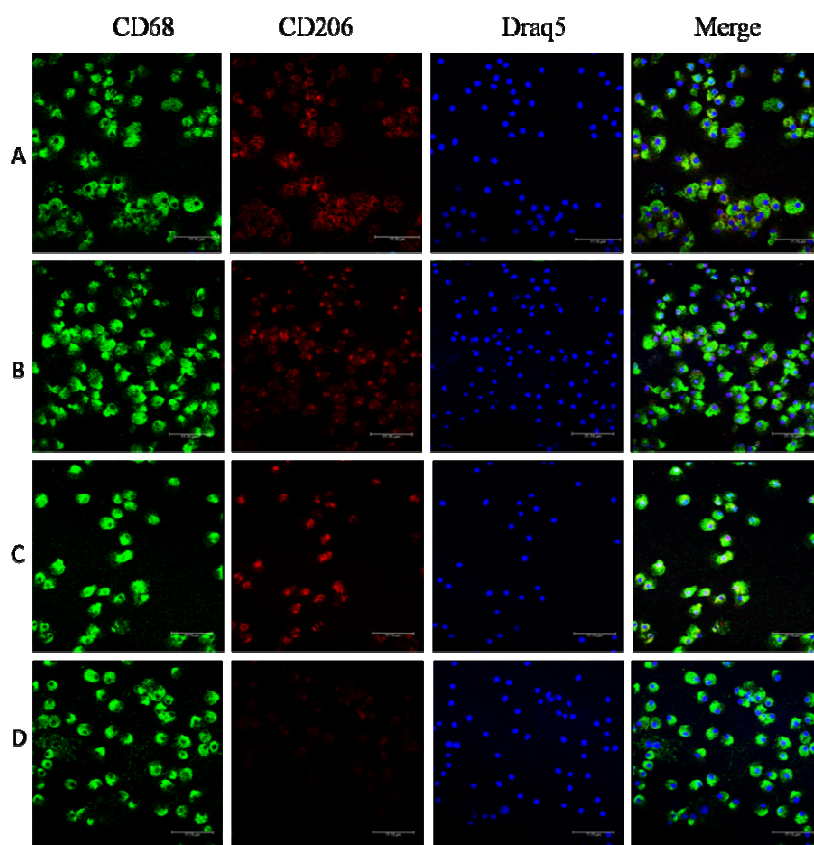


Рис. 2. Конфокальная микроскопия макрофагов, стимулированных IL4 и опухолевыми супернатантами от MCF-7 (A, B) и Colo206F (C, D). На рисунках A и C изображены макрофаги без добавления цисплатина, на рисунках B и D после добавления цисплатина

Выводы. Таким образом, было установлено, что цисплатин оказывает общее подавляющее действие на скавенджинг потенциал макрофагов как рака молочной железы, так и колоректального рака, за исключением повышения потенциала для эндоцитоза гиалуроновой кислоты в модельных макрофагах опухоли груди, но не рака кишечника.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №14-15-00350.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galluzzi L., Buqué A., Kepp O., Zitvogel L., Kroemer G. (2015). Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. *Cancer Cell*. v. 28, no. 6, pp. 690-714.
2. Bracci L., Schiavoni G., Sistigu A., Belardelli F. (2014). Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*. v. 21, no. 1, pp. 15–25.
3. Чердынцева Н.В., Митрофанова И.В., Булдаков М.А., Стахеева М.Н., Патышева М.Р., Завьялова М.В., Кжышковска Ю.Г. // Макрофаги и опухолевая прогрессия: на пути к макрофаг-специфичной терапии // Бюллетень сибирской медицины – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 60–73.